

Journal Club

Gynäkologische Endokrinologie 2013 ·
11:209–212
DOI 10.1007/s10304-013-0569-z
Online publiziert: 4. August 2013
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Redaktion

C. Banz-Jansen, Lübeck
H. Fluhr, Heidelberg
R. Popovici, München

M. von Wolff

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin,
Universitäts-Frauenklinik, Inselspital Bern

Kinder nach In-vitro-Fertilisation

Häufigkeit potenziell gesundheitsrelevanter Gefäßveränderungen

Originalpublikation

Scherrer U, Rimoldi SF, Rexhaj E et al (2012)
Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Circulation* 125:1890–1896

Das gesundheitliche Risiko von In-vitro-Fertilisations(IVF)-Therapien für die sich daraus entwickelnden Kinder war und ist Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Untersuchungen. In diesen Studien wurden u. a. eine erhöhte Rate an Frühgeburten sowie ein niedrigeres Geburtsgewicht festgestellt [4]. Auch die Fehlbildungsrate bei IVF-Kindern ist mit 5–6% im Vergleich zu 3–4% bei Nicht-IVF-Kindern höher [3]. Offen ist aber weiterhin, was die Ursache dieser erhöhten Fehlbildungsrate ist und ob auch langfristige, lebenszeitreduzierende gesundheitliche Veränderungen gehäuft auftreten. Diese Fragen versuchen Scherrer et al. [6] in ihrer Studie zu beantworten. Zu diesem Zweck untersuchten sie bei Kindern Gefäßparameter, deren Veränderungen mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen einhergehen könnten.

Studie**Probanden**

Untersucht wurden 65 gesunde IVF-Einlingskinder aus der Schweiz (Durchschnittsalter: 11,1±2,4 Jahre) und 57 Kon-

trollkinder (11,9±2,3 Jahre), alle in den Jahren 2007–2010 geboren. Bei 21 Kindern wurde eine IVF-Therapie ohne intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) durchgeführt, bei 44 Kindern eine IVF mit ICSI. Unter diesen Kindern waren auch 5 Geschwisterpaare, von denen eines nach einer IVF und eines nach natürlicher Konzeption geboren wurde. 48 Kinder entstanden nach einem Frischtransfer, 17 nach einem Auftauzyklus. Um den Effekt einer Stimulation bewerten zu können, wurden zusätzlich 16 Kinder untersucht, die nach einer „Hyperstimulation“ ohne IVF geboren wurden. Auch 22 „sterile“ sowie 14 „fertile“ Eltern wurden analysiert, um den Einfluss der Vererbung von Risikofaktoren zu evaluieren. Ein Teil dieser Untersuchungen wurde in einer Höhe von etwa 3450 m durchgeführt, um eine ausreichende Sensitivität der Untersuchungstechniken zu gewährleisten.

Methoden

Untersucht wurden die systemische vaskuläre Funktion durch die Bestimmung der pulsabhängigen Dilatation der Brachialarterie, die Pulswellengeschwindigkeit und die Intima-Media-Dicke der A. carotis. Die pulmonale Funktion wurde durch die Bestimmung des pulmonalen arteriellen Drucks mittels Dopplerechokardiographie auf einer Höhe von 3450 m ermittelt. Für die einzelnen Untersuchungen wurden die Kinder verblindet. Ob eine Verblindung auch bei der Ge-

samtanalyse der Untersuchungsergebnisse gegeben war, geht aus der Publikation nicht hervor.

Ergebnisse

Alle im Folgenden dargestellten Unterschiede waren signifikant:

1. Systemische vaskuläre Funktion: Die pulsabhängige Dilatation der Brachialarterie war bei IVF-Kindern um 25% niedriger, die Pulswellengeschwindigkeit höher und die Intima-Media-Dicke der A. carotis erhöht.
2. Pulmonale vaskuläre Funktion: Der systolische pulmonale arterielle Druck war bei IVF-Kindern um 30% höher.
3. Kinder nach einer „Hyperstimulation“ (n=16) und die Kontrollen (n=53) hatten die gleiche pulsabhängige Dilatation der Brachialarterie. Dies wurde als Hinweis gewertet, dass die Gonadotropinstimulation als solche keinen Effekt auf die veränderten Gefäßparameter hatte.
4. „Sterile“ (n=22) und „fertile“ Eltern (n=14) hatten die gleiche pulsabhängige Dilatation der Brachialarterie. Dies galt als Hinweis, dass diese Veränderungen nicht von den Eltern auf die Kinder vererbt wurden.
5. Der Vergleich der 5 Geschwisterpaare mit jeweils einem Kind nach IVF und einem nach natürlicher Konzeption zeigte bei IVF-Kindern eine niedrigere pulsabhängige Dilatation der Bra-

chialarterie und eine Erhöhung des systolischen pulmonalen arteriellen Drucks. Auch dies galt als Hinweis, dass diese Veränderungen nicht von den Eltern auf die Kinder vererbt wurden.

Die Ausprägung der Unterschiede entsprach ungefähr den Veränderungen bei Kindern mit Typ-1-Diabetes.

Kommentar

Erstmals wurde eine funktionelle Veränderung des Gefäßsystems bei IVF-Kindern nachgewiesen. Ein solcher Nachweis besitzt eine erhebliche Tragweite, da sich diese Veränderung langfristig auf die Lebenserwartung von Kindern auswirken könnte, die mithilfe einer IVF gezeugt wurden.

Bereits in der Vergangenheit wurden im Rahmen anderer Studien Blutdruckmessungen bei IVF-Kindern durchgeführt. Die Studienergebnisse waren jedoch widersprüchlich. So wiesen beispielsweise Belva et al. [1] bei 8-jährigen IVF-Kindern erhöhte Blutdruckwerte nach, die jedoch in einer Folgestudie bei 14-jährigen nicht mehr zu finden waren [2]. Diese Unterschiede wurden u. a. mit messtechnischen Unterschieden in den beiden Studien erklärt.

Grundsätzlich ist der Nachweis vaskulärer Veränderungen bei den noch jungen IVF-Kindern methodisch schwierig. Scherrer et al. [6] haben deswegen mit sehr großem Aufwand eine Vielzahl an Untersuchungen durchgeführt, die zum einen objektivierbar sind und zum anderen eine vorsichtige prognostische Abschätzung zur Gesundheitsentwicklung erlauben könnten. Somit sind die Ergebnisse dieser qualitativ ausgesprochen hochwertigen Studie sehr ernst zu nehmen, da sie eine erhöhte Morbidität oder begrenzte Lebenserwartung bei IVF-Kindern zumindest erwarten lassen.

Eine finale Bewertung dieser Veränderungen sollte jedoch erst vorgenommen werden, wenn zum einen eine Nachfolgestudie an den gleichen Kindern oder besser eine weitere Studie mit anderen, älteren Kindern ein ähnliches Ergebnis aufzeigt. Eine solche Studie wird vermutlich in der Schweiz initiiert werden. Da-

bei würde eine komplette Verblindung der Kinder durch die probandenrekrutierenden Reproduktionsmediziner die Akzeptanz der Studienergebnisse unter Reproduktionsmediziner sicherlich deutlich erhöhen. Zum anderen muss in Zukunft beispielsweise in einer Kohortenstudie gezeigt werden, dass diese Veränderungen auch persistieren und einen langfristig relevanten gesundheitlichen Effekt haben. Letzteres dürfte aber noch viele Jahre in Anspruch nehmen. Eine solche Kohortenstudie ist in der Schweiz in Planung.

Gewarnt werden muss vor vorzeitigen Hochrechnungen zur zukünftigen Gesundheit der Kinder.

Scherrer et al. [6] geben an, dass die gemessenen Veränderungen denen von Kindern mit Typ-1-Diabetes entsprechen. Dieser Vergleich mag objektiv richtig sein, darf aber nicht zu der Annahme verleiten, dass IVF- und Diabeteskinder eine ähnliche Prognose haben. Ein Diabetes ist eine erworbene komplexe metabolische Störung mit einem progredienten Verlauf und sicherlich anders zu bewerten als die Veränderungen bei IVF-Kindern.

Scherrer et al. [6], ziehen in ihrer Arbeit die Schlussfolgerung, dass die gemessenen Veränderungen weder auf der Gonadotropinstimulation noch auf einer Übertragung von den Eltern beruhen dürften. Grundlage dieser Schlussfolgerung sind die unter Punkt 3–5 dargestellten Ergebnisse. Bei dieser Bewertung zeigt sich jedoch eine Schwäche der Studie. So sind folgende Punkte unklar:

- Was sind „sterile“ Eltern? Sind es Väter, Mütter, Mütter mit Tubenfaktoren? Hierzu gibt es keine Informationen in der Publikation.
- Was heißt „Kinder nach Stimulationsbehandlung“? Welche Gonadotropindosierung haben die Mütter erhalten? Eine IVF wird mit supraphysiologischen Gonadotropindosen durchgeführt, eine Stimulation ohne IVF, z. B. die monofollikuläre Stimulation, mit weitgehend physiologischen Dosen. Waren es monofollikuläre Stimulationen?
- Es wurden 5 Geschwisterkinder ohne und nach einer IVF rekrutiert: Wie ist

das möglich? Welche Sterilitätsfaktoren lagen vor?

Punkt 3–5 der Ergebnisse können aufgrund der genannten offenen Fragen nicht weiter interpretiert werden und lassen auf keinen Fall den Schluss der Studie zu, dass die Veränderungen nicht mit der Stimulation oder mit elterlichen Faktoren erklärbar sind.

Wesentliche Bedeutung hat auch die Frage nach der eigentlichen Ursache der gemessenen Veränderungen. Wenn es eine Weitergabe prädisponierender Faktoren durch die Eltern nicht ist, was ist es dann? Scherrer et al. [6], diskutieren epigenetische Veränderungen als Ursache. Tiermodelle liefern diverse Hinweise darauf. Wenn die Kultur als solche die Ursache ist, ergibt sich daraus die Frage, ob sich das Risiko für die nachgewiesenen Veränderungen mit der Optimierung der Kulturmedien im Laufe der Jahre reduziert hat. Diese Frage lässt sich natürlich nicht beantworten. Interessant ist in diesem Zusammenhang aber eine große schwedische Studie. Sie zeigte, dass die kardiale Fehlbildungsrate bei Kindern, die zwischen 2001 und 2007 nach einer IVF-Therapie geboren wurden, im Vergleich zu Kindern, die nach einer IVF-Therapie in den Jahren 1982–2001 zur Welt kamen, deutlich niedriger war [5].

Fazit für die Praxis

Die Studie ist ein wesentlicher Beitrag zur Diskussion über den Einfluss einer IVF-Therapie auf die Gesundheit der Kinder. Sie zeigt signifikante Veränderungen des Gefäßsystems bei IVF-Kindern auf. Dies ist grundsätzlich ernst zu nehmen. Die Daten zeigen, dass nach wie vor die Indikation für eine IVF-Behandlung streng gestellt werden sollte, da ein gesundheitliches Risiko durch die Behandlung durchaus möglich ist. Allerdings erlaubt die Studie aus Sicht des Autors aufgrund methodischer Schwächen oder auch aufgrund fehlender Detailinformationen nicht die Schlussfolgerung von Scherrer et al. [6], dass die nachgewiesenen Veränderungen wohl nicht elterlichen Ursprungs sein dürften.

Eine Nachfolgestudie – wie derzeit in der Schweiz anvisiert – muss interdisziplinär unter enger Einbindung von Reproduktionsmedizinern durchgeführt werden. Ein Fokus muss auf der Frage liegen, ob die Veränderungen mit der IVF-Therapie als solche zu erklären sind oder ob sie von den Eltern übertragen wurden. Für das Kind mag dies irrelevant sein, für Reproduktionsmediziner als potenzielle „Verursacher“ ist es aber von großer Bedeutung.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M. von Wolff

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-Frauenklinik, Inselspital Bern
Effingerstr. 102, 3010 Bern
Schweiz
michael.vonwolff@insel.ch

Literatur

1. Belva F, Henriët S, Liebaers I et al (2007) Medical outcome of 8-year-old singleton ICSI children (born ≥ 32 weeks' gestation) and a spontaneously conceived comparison group. Hum Reprod 22:506–515
2. Belva F, Roelants M, De Schepper J et al (2012) Blood pressure in ICSI-conceived adolescents. Hum Reprod 27:3100–3108
3. Hansen M, Bower C, Milne E et al (2005) Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects – a systematic review. Hum Reprod 20:328–338
4. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ (2004) Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. BMJ 328:261
5. Källén B, Finnström O, Lindam A et al (2010) Congenital malformations in infants born after in vitro fertilization in Sweden. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 88:137–143
6. Scherrer U, Rimoldi SF, Rexhaj E et al (2012) Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. Circulation 125:1890–1896

**G. Giegerenzer und J.A. Muir Gray (Hrsg.)
Bessere Ärzte, bessere Patienten, bessere Medizin**

Aufbruch in ein transparentes Gesundheitswesen

Berlin: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2013, 402 S., 27 Abb., 27 Tab., (ISBN 978-3-941468-82-5), 39.95 EUR

„Wenn wir Gesundheitskompetenz fördern, wäre bessere Versorgung für weniger Geld möglich“. Das ist die These des Buches „Bessere Ärzte, bessere Patienten, bessere Medizin. Aufbruch in ein transparentes Gesundheitswesen“ herausgegeben von G. Giegerenzer und J.A. Muir Gray. Die Beiträge des Buches sind die Essenz der Diskussionen ausgewählter Experten, die sich im Rahmen des Ernst-Strüngmann-Forums mit den Auswirkungen von mangelnder Gesundheitskompetenz auf das Gesundheitssystem befassten. Das Ernst-Strüngmann-Forum zielt darauf, über offene, disziplinübergreifende Diskussionen Wissenslücken zu gesellschaftlich bedeutsamen Themen zu beschreiben und innovative Handlungsempfehlungen zu formulieren. An den Diskussionen zu dem vorliegenden Buch waren internationale Experten von öffentlichen Bildungs- und Gesundheitsforschungsinstituten, Universitätskliniken, Kostenträgern im Gesundheitswesen, der ärztlichen Selbstverwaltung und Journalisten beteiligt.

Das Buch ist in vier Abschnitte gegliedert, die sich mit (1) mangelnder Gesundheitskompetenz von Patienten, (2) den Ursachen mangelnder Gesundheitskompetenz in der Forschung, (3) den Folgen mangelnder Gesundheitskompetenz für die Öffentlichkeit befassen und (4) eine Vision für ein Gesundheitswesen 2020 entwerfen. Beim Lesen des Buches wird die vielschichtige Verquickung der Themen nicht zuletzt daran deutlich, dass sich die Trennung, die die Gliederung erwarten lässt, nicht findet. Die Autoren des Buches beschreiben anhand von zahlreichen Beispielen, dass eine verbesserte Gesundheitsversorgung gut informierte Ärzte und Patienten erfordere, beides aber nicht erfüllt sei. Sie berichten, dass viele Ärzte und Patienten Informationen zu Diagnostik und Therapie von Erkrankungen in der Form, wie sie formuliert werden, nicht verstehen. Das führe u.a. dazu, dass Ärzte Risiko-Nutzen-Relationen von Mammographie-Screenings nicht korrekt dar-

stellen könnten und Patienten sich nicht an der therapeutischen Entscheidungsfindung beteiligen (könnten). Nach Analyse der Autoren gebe es eine Kette von Fehlinformationen: Profitorientierte Forschung, die auf Rentabilität und nicht auf die Bedeutung für die Patienten ziele; unvollständige und intransparente Berichterstattung in Fachzeitschriften, die verfügbare Informationen verzerre und irreführende Informationen in Patientenbroschüren, die Vorteile von Behandlungen betonten und Nachteile verschwiegen. Sie zeigen, dass besonders die mangelnde Statistikkompetenz bei Ärzten, Journalisten und Patienten zur Herausbildung fehlinformierter Ärzte und unmündiger Patienten beitrage. Die Autoren fragen: Was erfordert eine transparente Forschungsförderung? Wie kann eine hohe Qualität von Medizinjournalismus erreicht werden? Welche Reformen benötigt die medizinische Ausbildung? Sie formulieren Handlungsempfehlungen und entwerfen damit eine Vision für ein „Gesundheitswesen 2020“.

Den Autoren geht es nicht darum, Industriezweige, Politiker, Journalisten oder Ärzte anzuprangern, sondern Verbesserungsmöglichkeiten aufzuzeigen. Wer sich für die Gründe mangelnder Gesundheitskompetenz interessiert und Ideen für Veränderungsmöglichkeiten sucht, wird in dem Buch überzeugende Analysen und viele Anregungen finden.

A. Dehlfing (Bremen)

Hier steht eine Anzeige.

